

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FLÁVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI

**Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de pacientes em uso de terapia
antifúngica em um hospital universitário**

UBERLÂNDIA

2022

FLÁVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI

**Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de pacientes em uso de terapia
antifúngica em um hospital universitário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Von Dolinger de Brito Röder

Coorientador: Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso

UBERLÂNDIA

2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

A635 Antonietti, Flavia Maria Pinto Monteiro, 1976-
2022 Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de
pacientes em uso de terapia antifúngica em um hospital
universitário [recurso eletrônico] / Flavia Maria Pinto
Monteiro Antonietti. - 2022.

Orientadora: Denise Von Dolinger de Brito Roder.
Coorientador: Reginaldo dos Santos Pedroso.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2022.563>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Roder, Denise Von Dolinger de
Brito, 1976-, (Orient.). II. Pedroso, Reginaldo dos
Santos, 1972-, (Coorient.). III. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV.
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
 Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 11 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3225-8628 - www.ppcsafamed.ufu.br - ppcsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 012/PSCSA				
Data:	29.09.2022	Hora de início:	09:00h	Hora de encerramento:	11:06h
Matrícula do Discente:	12012CSD004				
Nome do Discente:	Flávia Maria Pinto Monteiro Antonietti				
Título do Trabalho:	Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de pacientes em uso de terapia antifúngica em um hospital universitário				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2 - DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DAS DOENÇAS E AGRAVOS À SAÚDE				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES				

Reuniu-se em web conferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, pela Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Poliana de Castro Melo (UESC), Gislaïne Ferraresi Bonella e Denise Von Dolinger de Brito Röder (UFU) orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Denise Von Dolinger de Brito Roder, Professor(a) do**



Magistério Superior, em 30/09/2022, às 08:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gislaine Ferraresi Bonella, Farmacêutico(a)**, em 30/09/2022, às 09:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Poliana de Castro Melo, Usuário Externo**, em 30/09/2022, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3962730** e o código CRC **29F43137**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser o condutor de tudo em minha vida, essencial para me dar forças e vontade para crescer sempre.

Aos meus pais, Amador e Emilda (*in memoriam*), pelo amor incondicional, amparo e força em tudo que faço.

À minha filha Maria Luiza, por toda ajuda e por me inspirar diariamente em ser melhor e conquistar meus objetivos.

Ao meu esposo Matheus, pelo carinho, paciência e cumplicidade no meu dia a dia.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Denise Von Dolinger de Brito Röder, pela dedicação, competência, seriedade e carisma na condução desse estudo.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Reginaldo dos Santos Pedroso, pela competência, pelos ensinamentos e sugestões na execução deste trabalho.

Ao Prof. Lúcio Borges de Araújo, pela paciência e competência nas inúmeras discussões na execução da estatística deste estudo.

Ao meu amigo e colega de mestrado Rafael Alves da Silva, pela amizade e por toda ajuda para a realização deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho do HC/UFU, por todo o apoio.

À bibliotecária da Universidade Federal de Uberlândia, Yara Ribeiro de Moura Silva, por sua atenção, gentileza e disponibilidade.

À Profa. Dra. Paula Augusta Dias Fogaça de Aguiar e à Profa. Dra. Ralciane de Paula Menezes pelas contribuições e sugestões dadas na minha qualificação.

A todos, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa. Muito obrigada!

“A satisfação está no esforço e não apenas na realização final.”

(Mahatma Gandhi)

RESUMO

Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de pacientes em uso de terapia antifúngica em um hospital universitário

Introdução: As infecções fúngicas invasivas são um problema de saúde pública com elevada morbidade e mortalidade para os pacientes hospitalizados, inclusive para aqueles em uso de terapia apropriada. **Objetivo:** Avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos, e a mortalidade de pacientes em uso de terapia antifúngica internados em um hospital público. **Material e métodos:** É um estudo retrospectivo realizado na enfermaria especializada em doenças infecciosas de um hospital universitário público do Brasil. Os dados foram coletados de prontuários de pacientes internados nos anos de 2019 e 2020. **Resultados:** No período do estudo, 111 pacientes fizeram uso de antifúngicos e tiveram relação com o óbito a média de tempo de hospitalização de 29,35 dias ($p=0,0252$), o tempo médio de uso de antibacterianos de 23,5 dias ($p=0,0164$), presença de AIDS ($p=0,0397$), uso de ventilação mecânica ($p<0,001$) e uso de sonda nasoenteral ($p<0,01$). Infecção fúngica foi confirmada em 79 (71,2%) pacientes que fizeram uso de antifúngico. Os agentes fúngicos mais frequentes foram *Candida* spp. (36; 32,4%) e *Cryptococcus* spp. (22; 19,8%), apresentando relação com a mortalidade ($p<0,05$ e OR: 7,61 e 5,53, respectivamente). Com relação ao uso de antifúngico, 56 (50,4%) utilizaram como terapia empírica, 33 (29,7%) como terapia alvo e 22 (19,8%) como terapia preemptiva. **Conclusão:** A mortalidade foi mais frequente entre os pacientes com maior tempo de hospitalização, que estavam com AIDS, e que fizeram uso de antibacterianos, de ventilação mecânica e de sonda nasoenteral em algum momento da internação. O tipo de terapia antifúngica não influenciou a mortalidade desses pacientes.

Palavras-chave: Antifúngicos; Terapias antifúngicas; Infecção fúngica invasiva; Mortalidade.

ABSTRACT

Clinical, epidemiological aspects and mortality of patients using antifungal therapy in a university hospital

Introduction: Invasive fungal infections are a public health problem with high morbidity and mortality for hospitalized patients, including those on appropriate therapy. **Objective:** The objective of this study was to evaluate the clinical, epidemiological aspects, and mortality of patients using antifungal therapy admitted to a public hospital. **Material and methods:** It is a retrospective study carried out in the ward specialized in infectious diseases of a public university hospital in Brazil. Data were collected from medical records of hospitalized patients in the years 2019 and 2020. **Results:** During the study period, 111 patients used antifungals and death was related to the mean length of hospital stay of 29.35 days ($p=0.0252$), the mean time of use of antibacterials of 23.5 days ($p=0.0164$), presence of AIDS ($p=0.0397$), use of mechanical ventilation ($p<0.001$) and use of nasoenteral tube ($p<0.01$). Fungal infection was confirmed in 79 (71.2%) patients who used antifungal. The most frequent fungal agents were *Candida* spp. (36; 32.4%) and *Cryptococcus* spp. (22; 19.8%), showing a relationship with mortality ($p<0.05$ and OR: 7.61 and 5.53, respectively). Regarding the use of antifungal, 56 (50.4%) used it as empirical therapy, 33 (29.7%) as target therapy and 22 (19.8%) as preemptive therapy. **Conclusion:** Mortality was more frequent among patients with longer hospitalization, who had AIDS, and who used anti-bacterial, mechanical ventilation and nasoenteral tube at some point during hospitalization. The type of antifungal therapy did not influence the mortality of these patients.

Keywords: Antifungals; Antifungal therapies; Invasive fungal infection; Mortality.

LISTA DE SIGLAS

AIDS- Acquired Immunodeficiency Syndrome

CAPES- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

FDA - Food and Drug Administration

HIV - Human Immunodeficiency Virus

IFI- Infecção fúngica invasiva

OR - Odds Ratio

PCR- Reação em cadeia de polimerase

SIH- Sistema de Informação Hospitalar

SNE- Sonda nasoenteral

SPSS - Statistical Package for the Social Science

SYSMAT- Sistema de materiais

UTI- Unidade de terapia intensiva

VM- Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 Epidemiologia das espécies fúngicas.....	13
2.2 Fármacos antifúngicos.....	16
2.3 Terapias antifúngicas.....	20
3 OBJETIVOS.....	22
3.1 Objetivo geral.....	22
3.2 Objetivos específicos.....	22
4 METODOLOGIA.....	23
ARTIGO 1. Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de pacientes em uso de terapia antifúngica em um hospital universitário.....	24
REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICE A – Instrumento para coleta de dados.....	56
ANEXO 1 – Parecer do CEP.....	58

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação está estruturada no formato alternativo aprovado pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, o qual permite que os resultados do estudo sejam apresentados em formato de artigo científico.

A formatação e a estruturação do texto foram feitas de acordo com as recomendações do Programa de Pós-Graduação e a Normalização de Trabalhos Acadêmicos, disponíveis em www.bibliotecas.ufu.br/treinamentos (acesso em 17/08/2022).

O trabalho está organizado, portanto, nas seguintes seções: (1) Introdução; (2) Fundamentação teórica, que aborda o referencial teórico que norteou as hipóteses do presente trabalho; (3) Objetivos, em que são expostos os propósitos do estudo; (4) Metodologia; (5) Manuscrito, com os resultados da pesquisa.

1 INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos pertencentes ao Reino Fungi, presentes no solo, na água e no ambiente em geral, e são os principais decompositores de matéria orgânica, mas também colonizam a pele humana e de animais, além de plantas (NOGUEIRA *et al.*, 2015). Embora sejam estimados em 250.000 espécies, menos de 150 foram descritos como patógenos relacionados aos seres humanos (CHUKU, 2018).

Os fungos que causam doença (micose) no ser humano podem estar presentes nos diversos ambientes e, para ocorrer uma infecção, alguns fatores são considerados: a imunidade do indivíduo, o contato com o microrganismo, a carga infecciosa e a sua virulência (CASTRO, 2018). De modo geral, alguns fungos são chamados patógenos primários, que causam infecção mesmo quando o indivíduo apresenta sistema imune saudável; outros são chamados de oportunistas, que causam infecção naqueles com algum tipo de imunocomprometimento (MALFEI; CANDIDO; PEDROSO, 2017). Outro aspecto a ser considerado é a forma de entrada do fungo no organismo. Alguns fungos entram pelo trato respiratório, carregados pelo ar, enquanto outros são inoculados quando há rompimento da barreira da pele, e ainda outros já colonizam a pele e o trato gastrointestinal (ZAITZ *et al.*, 2010).

Didaticamente, as doenças fúngicas podem ser classificadas de diversas formas, sendo as mais frequentes: superficial, subcutânea, cutânea e profunda ou sistêmica (SIDRIM; ROCHA, 2004; TRABULSI; ALTERTHUM, 2004). As micoses superficiais são limitadas às camadas mais externas da pele e do cabelo. As subcutâneas envolvem derme, tecidos subcutâneos, músculo e fáscia. As micoses cutâneas envolvem as camadas mais profundas da epiderme e seus tegumentos, o cabelo e as unhas. As infecções profundas ou sistêmicas podem envolver órgãos como pulmão, baço ou cérebro, podendo ser primárias ou oportunistas, que ocorrem com mais frequência em pacientes imunocomprometidos (MURRAY; PFALLER; ROSENTHAL, 2017).

Com os avanços que ocorreram na Medicina contemporânea, para prolongar a sobrevivência de pacientes, houve um aumento no relato da incidência de infecções fúngicas invasivas (IFI) de origem hospitalar, e esse aumento foi diretamente relacionado a procedimentos cirúrgicos de grande complexidade, perda de integridade das barreiras naturais, múltiplos procedimentos invasivos, imunodepressão, nutrição parenteral e terapia antibiótica prolongada. Esses são fatores que contribuem para o aumento

alarmante das infecções fúngicas (ALFOUZAN *et al.*, 2017; PEMÁN; ZARAGOZA; SALAVERT, 2013). Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo adquirem infecções fúngicas a cada ano, com cerca de 1,0 a 2,0 milhões de mortes, aproximando-se das mortes por malária ou tuberculose (BONGOMIN *et al.*, 2017; VAN RHIJN; BROMLEY, 2021).

Nesse sentido, os fungos constituem o segundo grupo de microrganismos de importância médica nas infecções hospitalares, seguidos apenas pelas bactérias e alcançam índices de mortalidade de até 95% (NEUFELD, 2020; VITÁLIS *et al.*, 2020; MOURAD, 2018). Alguns indivíduos são mais suscetíveis a desenvolverem infecções fúngicas, por apresentarem determinadas características que os tornam vulneráveis ou por estarem expostos a diversos fatores de risco. A imunossupressão, seja ela permanente ou transitória, é uma condição que contribui de forma importante para o surgimento e o desenvolvimento de infecções oportunistas. Doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), diversos tipos de câncer, diabetes, entre outras, fragilizam o sistema imunológico e favorecem a patogenicidade de micoses oportunistas (SILVEIRA, 2013).

Os fungos oportunistas, sejam filamentosos ou leveduras, são de baixa virulência e requerem um comprometimento nos mecanismos de defesa normais para que a infecção ocorra (BRASIL, 2010). Por outro lado, esses fungos têm sido cada vez mais reconhecidos como os principais patógenos em pacientes criticamente enfermos, como pacientes transplantados, pacientes em tratamento com quimioterápicos, pacientes em nutrição parenteral e soropositivos para HIV e com AIDS. Entre os filamentosos, os principais representantes são o *Aspergillus* spp. e o *Fusarium* spp. e, entre as leveduras, o gênero *Candida* é o principal representante (LIU *et al.*, 2018; JENKS *et al.*, 2020). Contudo, outros fungos incluindo *Cryptococcus* spp., *Zygomycetes*, *Scedosporium* spp., *Trichosporon asahii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia anomala*, *Dipodascus capitatus* e *Rhizopus microsporus* têm sido relacionados a infecções hospitalares com elevado índice de mortalidade (SILVEIRA, 2013; MUÑOZ *et al.*, 2012; ZARAGOZA; PEMÁN, 2008).

A maior parte das IFI oportunistas são ocasionadas por espécies de *Candida* e *Aspergillus* (LIU *et al.*, 2018; JENKS *et al.*, 2020; MUÑOZ *et al.*, 2012). Em todo o mundo, as espécies de *Candida* representam a quarta causa mais comum de infecções da corrente sanguínea em pacientes em UTI (STEINBACH, 2016), mas na maioria dos estudos populacionais a candidemia é relatada entre a sétima e décima infecção de

corrente sanguínea mais comum (BARBOSA, 2019). A letalidade média tem variado entre 52,0% e 55,4% (CANELA *et al.*, 2018; COLOMBO *et al.*, 2013; DOI *et al.*, 2016). Estudo conduzido no Brasil para avaliar a epidemiologia das candidemias em onze hospitais terciários concluiu que sua incidência (2,49 por 1000 admissões) é maior do que nos EUA (1,9 a 2,4 /1.000 admissões) e na Europa (0,23 a 1,5/1.000 admissões) (KOCMANOVÁ *et al.*, 2018; COLOMBO *et al.*, 2013; PFALLER; DIEKEMA, 2007).

As principais espécies de *Candida* responsáveis pelas candidemias são *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*; (PAPPAS *et al.*, 2016), porém *Candida albicans* é o agente causador mais comum (LIMA *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2019).

Entre as espécies de *Aspergillus* que são patogênicas, destacam-se *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger* (SOUZA; SANTOS; REIS, 2016). A aspergilose invasiva é a infecção fúngica mais frequente entre os imunodeprimidos neutropênicos. As pneumonias fúngicas têm em *Aspergillus* spp. seu maior agressor, apresentando-se tanto na forma localizada como disseminada (FRARE E SILVA, 2010). Elas apresentam uma alta taxa de mortalidade, que pode chegar a 95% (NEUFELD, 2020; GAVRONSKI, 2016).

Além destas, micoses sistêmicas endêmicas têm-se tornado frequentemente de caráter oportunista em pacientes imunodeprimidos, como é o caso da histoplasmose (WANKE; LAZÉRA; NUCCI, 2000; NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013). Em estudos recentes, a mortalidade causada por histoplasmose associada à AIDS esteve entre 33 e 56,5% (SOUSA-NETO; RÖDER; PEDROSO, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2019).

As infecções fúngicas nosocomiais associam-se a altas taxas de morbidade e de mortalidade, que, na maioria dos casos, ocorrem pela dificuldade de se realizar um diagnóstico precoce e seguro e, conseqüentemente, de se iniciar uma terapia rápida e eficaz (CORNELLY *et al.*, 2017).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Epidemiologia das infecções fúngicas

Os fungos podem estar presentes nos mais variados habitats, sendo dispersos por fatores como vento, água, alimentos, animais e humanos. Nos seres humanos, os fungos podem ser transitórios da microbiota, patógenos verdadeiros e oportunistas (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013). A maioria dos agentes fúngicos é de origem ambiental e infectam os seres humanos e animais por inalação, ingestão ou inoculação direta. Atualmente são considerados um problema de saúde pública devido à alta prevalência e aumento da incidência nas últimas décadas (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA, 2013; CAPOTE *et al.*, 2016).

No entanto, nenhuma infecção fúngica está na lista de doenças oficialmente notificadas. Esse problema dificulta a obtenção de dados epidemiológicos e mascara a incidência das IFI (GIACOMAZZI *et al.*, 2016). A incidência das infecções fúngicas varia de acordo com as condições socioeconômicas, a região geográfica, os hábitos culturais e o número de indivíduos portadores de fatores de risco, que são principalmente os imunodeprimidos e os que utilizam procedimentos invasivos (GIACOMAZZI *et al.*, 2016). Dessa maneira, sabe-se que existem áreas endêmicas de cada patógeno, por exemplo, *Histoplasma capsulatum* é mais encontrado nos Estados Unidos e em algumas regiões da América do Sul (HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015), enquanto *Paracoccidioides* spp. distribui-se pelas regiões tropicais e subtropicais da América Latina (SHIKANAI-YASUDA; BERNARD; MARTINEZ, 2018).

Embora a epidemiologia das doenças fúngicas tenha mudado nas últimas décadas, as espécies de *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides* continuam sendo responsáveis pela maioria das IFI (BONGOMIN *et al.*, 2017; JENKS *et al.*, 2020).

Aspergillus spp. são fungos filamentosos, apresentam hifas septadas e estão distribuídos mundialmente e em vários habitats, sem predileção geográfica (SÁ *et al.*, 2018; SAMSON *et al.*, 2014). A maioria das espécies pode ser encontrada na água, solo, em plantas em decomposição, poeira doméstica, alguns alimentos, especialmente os não cozidos e em alguns materiais de construção, ambientes hospitalares, onde os sistemas de ventilação e sistemas de água indevidamente limpos agravam sua propagação (SÁ *et al.*, 2018; SABINO *et al.*, 2014). São patógenos oportunistas e em

pacientes imunodeprimidos há desenvolvimento da doença invasiva (SÁ *et al.*, 2018; LACAZ *et al.*, 2009). *Aspergillus fumigatus* é o agente etiológico responsável por aproximadamente 90% dos casos de aspergilose; porém, vem crescendo cada vez mais o número de outras espécies causando a doença, incluindo *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, e *A. ustus* (SÁ *et al.*, 2018; ALANGADEN, 2011). É estimada a ocorrência de mais de 200.000 casos de aspergilose por ano no mundo, com uma taxa de mortalidade que varia entre 30 e 95% (SÁ *et al.*, 2018; BROWN *et al.*, 2012).

O gênero *Candida* tem ampla distribuição no meio ambiente, fazendo parte da microbiota normal ou participando de algumas patologias (BRANDT; LOCKHART; WARNOCK, 2011). *Candida albicans* só ocorre no solo e na água quando os mesmos são contaminados por dejetos humanos e de animais (LACAZ *et al.*, 2009). Infecções oportunistas por *Candida* spp. são de grande interesse, e sua pesquisa tem aumentado nas três últimas décadas. No Brasil, a taxa de incidência chega a 2,49 casos de candidemia por 1.000 admissões hospitalares, nos hospitais públicos terciários corresponde a uma taxa de 2 a 15 vezes maior que relatadas em países dos EUA e da Europa (KOCMANOVÁ *et al.*, 2018; COLOMBO *et al.*, 2013; PFALLER; DIEKEMA, 2007). Nos últimos 20 anos, observou-se uma mudança nas taxas de espécies de *Candida* isoladas. A incidência de *C. albicans* diminuiu, enquanto a de *Candida* não *albicans* aumentou, como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. Krusei* (YAPAR, 2014). E mais recentemente, surgiu uma nova espécie, *Candida auris*, de alta virulência e resistente a múltiplos medicamentos (MOHD *et al.*, 2018). Além de frequentes, elas apresentam alta taxa de mortalidade, que atinge 38-75% dos pacientes (VITÁLIS *et al.*, 2020; GONZÁLEZ-LARA *et al.*, 2017).

O gênero *Cryptococcus* inclui duas espécies patogênicas principais (*C. neoformans* e *C. gattii*), que são leveduras encapsuladas, geralmente de diâmetro pequeno, inferior a 1 µm, o que favorece a sua penetração nos alvéolos pulmonares. Tem distribuição mundial e tem sido isolada do solo e de material orgânico, principalmente quando contém excrementos de pombos. Não faz parte da microbiota normal do homem ou dos animais (LACAZ *et al.*, 2009). O fungo *Cryptococcus neoformans* causa a criptococose, que têm um papel relevante por ser considerada uma das micoses mais comuns em pacientes imunodeprimidos, principalmente em pacientes com AIDS. *Cryptococcus gattii* é mais frequentemente associado a pacientes imunocompetentes. Estima-se que mundialmente *Cryptococcus neoformans* cause mais

de um milhão de novos casos de criptococose por ano com cerca de 625.000 mortes (AGUIAR *et al.*, 2017).

Fusarium spp. são fungos saprófitas do solo, e um frequente fitopatógeno. Existe mais de 200 espécies desse fungo, das quais 73 espécies foram isoladas de infecções em humanos (AL-HATMI *et al.*, 2016). Os fungos do gênero *Fusarium* são agentes de um amplo espectro de infecções, denominadas fusarioses, acometendo pacientes imunodeprimidos, principalmente com neoplasias hematológicas e imunocompetentes globalmente. Em pacientes imunocompetentes, causa principalmente infecções localizadas como onicomicose e ceratite (TURRA *et al.*, 2020). A agressividade da infecção invasiva dependerá do estado de imunidade do paciente, podendo apresentar manifestações clínicas de sinusite, de pneumonia, ou com infecções cutâneas profundas e disseminadas; e frequentemente em pacientes imunocomprometidos se manifesta com febre não responsiva a medicamentos antimicrobianos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de fusariose invasiva são neutropenia, déficits na imunidade celular, quimioterapia de indução para leucemia e transplante de células hematopoiéticas (TURRA *et al.*, 2020).

As fusarioses, em geral, são difíceis de tratar em função do alto grau de resistência das diferentes espécies de *Fusarium* aos antifúngicos, tornando primordial o ensaio de susceptibilidade para escolha mais adequada na terapêutica (ROSA, 2018). A taxa bruta de mortalidade relatada na América Latina é de 66%, mas em pacientes com fusariose invasiva e imunodeficiência persistente, a mortalidade chega a 100% (SIFUENTES-OSORNIO; CORZO-LEÓN; PONCE-DE-LEÓN, 2012).

Histoplasma capsulatum é um fungo filamentosos que cresce preferencialmente no solo enriquecido com fezes de pássaros. Há relatos de microepidemias em grupos de indivíduos que visitam grutas habitadas por morcegos ou em contato com galinheiros, pombais e casas desabitadas (SANTOS; OLIVEIRA, 2019). A histoplasmose é uma doença de distribuição mundial, encontrada nas regiões centrais e sul dos Estados Unidos, África, Ásia, América Latina e raramente na Europa (SANTOS; OLIVEIRA, 2019). Ocorre pela inalação dos esporos, que chegam aos pulmões e se diferenciam em células de leveduras. As formas clínicas da histoplasmose vão desde infecção pulmonar assintomática ou autolimitada até a doença disseminada (COSTA *et al.*, 2014). Embora o curso da infecção seja leve em indivíduos imunocompetentes, os indivíduos imunocomprometidos tem um risco aumentado de infecção, com maior taxa de

mortalidade, que pode chegar a 47,4% (DAMASCENO-ESCOURA *et al.*, 2020; HORWATH; FECHER; DEEPE, 2015; LACAZ *et al.*, 2009).

Paracoccidioides spp. são fungos termodimórficos que vivem no solo, em lugares úmidos e ricos em proteínas e distribuí-se pelas regiões tropicais e subtropicais da América Latina. O perfil epimemiológico da paracoccidioidomicose apresentou alterações em sua frequência, características demográficas e distribuição geográfica (MILLINGTON *et al.*, 2018; SHIKANAI-YASUDA; BERNARD; MARTINEZ, 2017). Existem muitos pontos não esclarecidos sobre sua epidemiologia pois é uma doença para a qual a notificação não é obrigatória, e há falta de dados precisos sobre sua incidência no Brasil. Acredita-se que a incidência anual de paracoccidioidomicose em áreas rurais endêmicas varia de 3 a 4 novos casos/1.000.000 habitantes e 1 a 3 novos casos por 100.000 habitantes (SHIKANAI-YASUDA; BERNARD; MARTINEZ, 2017). A paracoccidioidomicose é considerada a terceira principal causa de morte por doença infecciosa crônica, e a taxa de mortalidade é de 1,65 casos/1.000.000 habitantes (SHIKANAI-YASUDA; BERNARD; MARTINEZ, 2017). Afeta principalmente indivíduos adultos do sexo masculino, dedicados a atividades agrícolas (WANKE, 2009; WANKE; LAZÉRA; NUCCI, 2009; LACAZ *et al.*, 2009).

2.2 Fármacos antifúngicos

No Brasil, as classes de antifúngicos que são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) incluem os imidazólicos (cetoconazol), os triazólicos (fluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol e voriconazol), os poliênicos (anfotericina B desoxicolato, anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B lipossomal) e as equinocandinas (micafungina, caspofungina e anidulafungina) (SOUZA, 2015; COLOMBO *et al.*, 2013).

Para as diversas apresentações das micoses, esquemas terapêuticos são instituídos. A escolha do medicamento antifúngico deve basear-se nas características individuais do paciente como doenças de base, fatores de risco, tratamentos concomitantes, comprometimento renal, história prévia de infecção fúngica, cenário clínico e presença de instabilidade hemodinâmica (DIMOPOULOS *et al.*, 2013; SOUZA; SANTOS; REIS, 2016).

Em âmbito hospitalar, as drogas antifúngicas sistêmicas são mais utilizadas que as de uso tópico. Os fármacos antifúngicos sistêmicos disponíveis na prática clínica apresentam espectros e mecanismos de ação diferentes. Em consequência, os parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos, eficácia clínica, tolerabilidade, vias de administração, interações medicamentosas potenciais, perfil de segurança e custo variam segundo a classe química ou propriedades específicas de cada fármaco. O conhecimento das referidas particularidades influencia a escolha do medicamento apropriado para diferentes situações clínicas (SOUZA; SANTOS; REIS, 2016).

A resistência fúngica a agentes disponíveis tem aumentado, como reflexo de crescimento da população imunodeprimida e do uso cada vez mais frequente de profilaxia e tratamento empírico com antifúngicos (BRASIL, 2010).

A classe de medicamentos azólicos se dividem em dois grupos, os imidazólicos (cetoconazol) e os triazólicos (fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol). Eles bloqueiam a síntese do ergosterol pela inibição da C14 α -esterol demetilase, um importante componente da membrana da célula fúngica, têm atividade primária fungistática e largo espectro contra a maioria das leveduras e fungos filamentosos (ESPADINHA *et al.*, 2020; MAZU *et al.*, 2016).

O cetoconazol, disponível apenas na apresentação oral, é ativo contra *Candida* ssp., *Cryptococcus* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis*, mas foi suplantado pelos derivados triazólicos mais eficazes e menos tóxicos. (SANTOS *et al.*, 2013). Ele tem sido associado a efeitos adversos graves, deve ser usado somente quando outra terapia antifúngica eficaz não estiver disponível ou tolerada e os benefícios potenciais forem considerados superiores aos riscos potenciais. Causa hepatotoxicidade grave, incluindo casos com desfecho fatal ou necessidade de transplante de fígado. Também pode causar prolongamento do intervalo QT (SANTOS *et al.*, 2013).

O fluconazol está disponível tanto na apresentação de cápsula via oral como na endovenosa. É um dos fármacos de primeira linha para tratar candidemia em pacientes não neutropênicos. Por ter penetração alta no líquido cefalorraquidiano ($\geq 70\%$ dos níveis séricos) é eficaz na meningite criptocócica e meningite por coccidioidomicose. É excretado predominantemente de forma inalterada na urina e tem meia-vida de mais de 24 horas, permitindo utilizar dose única diária; doses diárias de ≥ 1000 mg foram administradas e apresentaram toxicidade aceitável. Os efeitos adversos que ocorrem mais comumente com fluconazol são desconforto gastrointestinal e exantema. Toxicidade

mais grave é incomum, mas o uso de fluconazol foi associado a necrose hepática, síndrome de Stevens-Johnson, anafilaxia e, quando tomado por longos períodos de tempo, alopecia, e anomalias congênitas quando usado além do 1º trimestre de gestação (ESPADINHA *et al.*, 2020; BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; NETT; ANDES, 2016).

O isavuconazol também está disponível tanto na apresentação cápsula via oral como na endovenosa. Sua biodisponibilidade oral é de 98%, sendo idêntica nas formulações endovenosa e oral. Devido ao amplo espectro de ação, é usado para tratar aspergilose e mucormicose. É eliminado principalmente pelas fezes (46%) e pela urina (45%). Os efeitos adversos são irritação gastrintestinal, hepatite e diminuição do intervalo QT (BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; MAERTENS *et al.*, 2016; RYBAK; MARX; NISHIMOTO; ROGERS, 2015; NETT; ANDES, 2016).

Itraconazol é um triazol disponível em cápsula via oral. Tornou-se o tratamento convencional da esporotricose linfocutânea, assim como da histoplasmose leve ou moderadamente grave, da blastomicose ou da paracoccidioidomicose. Também é efetivo em casos leves de aspergilose invasiva, alguns casos de coccidioidomicose e certos tipos de cromomicose. Apesar da baixa penetração no líquido cefalorraquidiano, itraconazol pode ser usado para tratar alguns tipos de meningites fúngicas, mas não é o fármaco de escolha. A eliminação do itraconazol faz-se através das fezes (cerca de 54%) e através da urina após a sua metabolização (cerca de 35%). Os efeitos adversos incluem sintomas gastrointestinais, hepatotoxicidade e insuficiência cardíaca congestiva (ESPADINHA *et al.*, 2020; BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; SONG *et al.*, 2011; PAUL; RAWAL, 2017; NETT; ANDES, 2016).

O triazólico posaconazol está disponível em suspensão oral, comprimidos e apresentação endovenosa. É altamente ativo contra *Aspergillus* spp., incluindo *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus* e seu espectro de atividade inclui *Cryptococcus* ssp., *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. É eficaz contra muitas das espécies que causam mucormicose. O posaconazol também pode ser usado com profilaxia fúngica em pacientes neutropênicos com diversas neoplasias e em receptores de medula óssea. A eliminação é principalmente nas fezes (71%) e na urina (13%). Os principais efeitos adversos são o prolongamento do intervalo QT e a hepatite (ESPADINHA *et al.*, 2020; BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; NETT; ANDES, 2016).

Voriconazol é um triazol de amplo espectro e está disponível em comprimidos e formulação endovenosa. Sua biodisponibilidade é de 96% em indivíduos saudáveis, sendo independente do pH ácido do estômago. Por esta razão a formulação oral é praticamente equivalente à formulação endovenosa, o que permite a substituição entre os dois tipos de formulações. É considerado o tratamento de escolha para infecções por *Aspergillus* spp., tanto em hospedeiros imunocompetentes como naqueles imunocomprometidos. Ativo também para infecções por *Cryptococcus* spp., *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. Pode ser usado para terapia de resgate nos casos de *Scedosporium apiospermum* e infecções por *Fusarium*. Além disso, o fármaco é eficaz na esofagite por *Candida* e candidíase invasiva, embora normalmente não seja um tratamento de primeira linha; ela tem melhor atividade contra um amplo espectro de *Candida* spp. do que o fluconazol. A eliminação ocorre em cerca de 80% pela urina e 20% pelas fezes. Os efeitos adversos que devem ser monitorados incluem hepatotoxicidade, distúrbios visuais (comuns), alucinações, reações dermatológicas e prolongamento do intervalo QT (ESPADINHA *et al.*, 2020; BELLMANN; SMUSZKIEWICZ, 2017; NETT; ANDES, 2016).

Na classe dos poliênicos, anfotericina B desoxicolato foi o primeiro medicamento antifúngico desenvolvido e aprovado para o tratamento de muitas infecções fúngicas invasivas, incluindo candidíase, aspergilose, criptococose, blastomicose, histoplasmose, mucormicose e esporotricose (MAZU *et al.*, 2016). É um poliênico anfotérico quase insolúvel em água, disponível em formulação endovenosa. Exerce sua atividade por meio de interações hidrofóbicas com o ergosterol da membrana celular, interrompendo sua função. A formação de poros permite o efluxo de potássio, levando a morte celular. É eliminado pela urina. A sua toxicidade pode se manifestar por reações imediatas, que são relacionadas com a infusão do fármaco, e reações que ocorrem mais lentamente, como lesão renal. Estima-se que nefrotoxicidade ocorra em 80% dos pacientes. Com o objetivo de reduzir principalmente a nefrotoxicidade, buscou-se o desenvolvimento de formulações farmacêuticas inovadoras de anfotericina B, como a anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B lipossomal. Para alcançar somente os tecidos-alvo com máxima concentração e seletividade, a concentração sérica da droga livre deve ser mantida baixa. O interesse tecnológico está focado no desenvolvimento de sistemas carreadores, coloidais ou através de partículas como lipossomos ou nanopartículas. O desenvolvimento de

formulações lipídicas diminui a toxicidade da anfotericina B e preserva a sua ação antifúngica (FALCI; PASQUALOTTO, 2015).

A classe das equinocandinas apresenta mecanismo de ação diferenciado, o que conferiu menor toxicidade e menor potencial para interações medicamentosas. São uma classe de lipopeptídeos semi-sintéticos que rompem a parede celular do fungo inibindo a síntese de β -1,3 glucano, um polissacarídeo essencial para muitos fungos. Tem poder fungicida para *Candida* spp. e fungistático para *Aspergillus* spp. As equinocandinas atualmente disponíveis incluem anidulafungina, caspofungina e micafungina. Só estão disponíveis em formulação endovenosa (NETT; ANDES, 2016). Demonstram atividades muito semelhantes, com atividade potente contra muitas *Candida* spp., incluindo *C albicans*, *C glabrata*, *C dubliniensis*, *C tropicalis* e *C krusei*. A resistência à *Candida glabrata* vem aumentando e são relatadas em taxas que variam de 3 a 15% (PFALLER *et al.*, 2012). Também são ativas contra muitos *Aspergillus* spp., embora seja atividade fungistática. Geralmente bem tolerada, podendo ocorrer hipersensibilidade durante a infusão, hipocalemia, náuseas e vômitos. Eventualmente pode ocorrer elevação nas enzimas hepáticas (NETT; ANDES, 2016).

2.3 Terapias antifúngicas

As estratégias antimicrobianas são classificadas em profilática, empírica, preemptiva ou terapia alvo. A estratégia a ser escolhida depende das condições clínicas do paciente, fatores de risco, procedimentos executados, tratamento prévio com outros antimicrobianos, sinais e sintomas de infecção e resultados de exames diagnósticos realizados (SOUZA, 2015; ZARAGOZA; PEMÁN, 2008).

O diagnóstico precoce de infecções fúngicas continua a ser um desafio, devido ao fato de não existirem sinais e sintomas clínicos específicos e os métodos diagnósticos convencionais serem lentos e com baixa sensibilidade (SOUZA; SANTOS; REIS, 2016; BRANDI, 2019). O início imediato da terapia é crucial na melhoria do prognóstico dos pacientes e na diminuição da mortalidade advinda das infecções fúngicas (SOUZA; SANTOS; REIS, 2016; ZARAGOZA; PEMÁN, 2008).

A terapia profilática é definida como terapêutica inicial de pacientes com alto risco de desenvolver doença fúngica invasiva, tem como objetivo diminuir a frequência de infecções, especialmente as graves, e não há infecção fúngica suspeita ou

comprovada, apenas uma possibilidade maior de sua ocorrência (NIVOIX *et al.*, 2012; GARNICA *et al.*, 2010).

Na terapia empírica é proposto o tratamento de uma possível infecção fúngica antes de sua progressão para doença evidente. É definido como a administração de antifúngicos em pacientes neutropênicos, com febre persistente, apesar do uso de antibacteriano de amplo espectro por quatro a sete dias, ou com febre recidivante, sem nenhum sinal ou sintoma de doença fúngica invasiva ou na ausência de resultados micológicos positivos. Em não neutropênicos é definido como tratamento iniciado em pacientes criticamente febris, com fatores de risco para desenvolver IFI, sem nenhuma outra causa para febre, mas não há nenhum marcador de infecção detectado (SOUZA, 2015; DIMOPOULOS *et al.*, 2013).

Na estratégia preemptiva é proposto o tratamento de uma possível infecção fúngica, mas existe pelo menos um marcador de infecção, como teste positivo para 1-3- β -D-glucana ou para galactomanana, ou detecção do fungo por técnicas moleculares, como pela a reação em cadeia de polimerase (PCR), ou ainda dados radiológicos como tomografias de tórax e seios da face e dados clínicos que sugerem a infecção (SCHNEIDER *et al.*, 2012, GARNICA *et al.*, 2010; PORTUGAL; GARNICA; NUCCI, 2009). Esta estratégia de tratamento já demonstrou diminuir a utilização de antifúngicos sem impactar a mortalidade relacionada à infecção fúngica, pois somente com um marcador de infecção será iniciado o uso do antifúngico (GARNICA *et al.*, 2010; CORDONNIER *et al.*, 2009).

A terapia alvo, por sua vez é determinada para tratamento de infecções fúngicas diagnosticadas clinicamente e com a demonstração da presença do fungo no sítio da infecção pelo resultado de cultura positiva (SOUZA, 2015; NIVOIX *et al.*, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes em uso de terapia antifúngica internados em um hospital público e a correlação com mortalidade.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar a caracterização demográfica e clínica dos pacientes que utilizam antifúngicos.
- Relacionar os principais fatores de risco para a ocorrência de óbito na clínica do estudo.

4 METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho está apresentada no artigo intitulado “Aspectos clínicos, epidemiológicos e mortalidade de pacientes em uso de terapia antifúngica em um hospital universitário”, apresentado na seção seguinte. Este artigo será submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, cujo Qualis/Capes 2019 é B3 e o Fator de Impacto JCR é 1,581 (2021).

Artigo 1.**Clinical, epidemiological aspects and mortality of patients using antifungal therapy
in a university hospital**

Flávia Maria Pinto Monteiro Antonietti^{1,2}, Maria Ângela Ribeiro², Lúcio Borges de Araújo³, Reginaldo dos Santos Pedroso⁴, Denise Von Dolinger de Brito Röder^{1,5}

[1] Post-Graduation Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

[2] Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Dispensing Unit, Clinical Hospital, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

[3] Faculty of Mathematics, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

[4] Technical School of Health, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

[5] Institute of Biomedical Sciences, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Corresponding author: Reginaldo dos Santos Pedroso. E-mail: rpedroso@ufu.br.

SUMMARY

Background: Invasive fungal infections are a public health problem with high morbidity and mortality of patients admitted at hospital, including those in appropriate therapy. The aim of this study was to evaluate the clinical aspects, epidemiology, and mortality of patients in antifungal therapy use admitted to a public hospital.

Method: This is a retrospective study carried out in the specialized infectious disease ward of a public university hospital in Brazil. Data were collected from medical records of hospitalized patients in the years 2019 and 2020.

Results: During the study period, 111 patients used antifungals. The length of hospital stays (29,35 days, $p=0.0252$), mean days of anti-bacterial use (23,5 days; $p=0.0164$), AIDS ($p=0.0397$), use of mechanical ventilation (MV) ($p<0.001$) and use of nasoenteral tube ($p<0.01$) were variables that were related to death. Fungal infection was confirmed in 79 (71.2%) patients who used antifungal drugs. The most frequent fungal agents were *Candida* spp. (36; 32.4%) and *Cryptococcus* spp. (22; 19.8%), showing a relationship with mortality ($p<0.05$ and OR: 7.61 and 5.53, respectively). Regarding antifungal use, 56 (50.4%) patients were in empirical therapy, 33 (29.7%) as targeted therapy, and 22 (19.8%) as preemptive therapy.

Conclusion: Mortality was more frequent among patients with longer hospital stays, who were with AIDS, and who used anti-bacterial, mechanical ventilation, and nasoenteral tube at some point during hospitalization. The type of antifungal therapy did not influence the mortality of these patients.

Keywords: Antifungals. Antifungal therapies. Invasive fungal infection. Mortality.

INTRODUCTION

Invasive fungal infections (IFI) are a growing problem in hospitals, and it is estimated that more than 300 million people worldwide acquire fungal infections each year, with an estimated 1.0 to 2.0 million deaths, approaching deaths from malaria or tuberculosis^{1,2}.

The prevalence of fungal infections is influenced by several factors related to the agent and the host. Regarding the host, permanent or transient immunosuppression,

is one of the most important factors contributing to the increase and severity of IFI. When referring to the fungal agent, the agent itself (genus and species), the infectious load and virulence factors were considered³.

Although the epidemiology of fungal diseases has changed in recent decades, *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp. and *Histoplasma capsulatum* still account for the majority of IFI^{1,4}. They have a high mortality rate, which reaches 38-75% in infections caused by *Candida* spp.^{5,6}, 20-70% by *Cryptococcus* spp.⁷⁻⁹, 30-95% by *Aspergillus* spp. and 26.2-47.4% by *Histoplasma capsulatum*^{7,10,11}.

Despite recent advances in the diagnosis and treatment of IFI, morbidity and mortality from these infections remain very high, mainly due to delays in diagnosis and initiation of antifungal treatment. These two factors are the most important predictors of survival in patients with these infections^{4,12}. Antifungal therapy is instituted according to clinical suspicion, the clinical setting, and the infectious agent. Thus, therapy can be prophylactic, empirical, preemptive, or targeted. Prophylactic therapy aims to reduce the frequency of infections, especially severe ones, and there is no suspected or proven fungal infection, only a greater possibility of its occurrence¹³. In empirical therapy it is proposed to treat a possible fungal infection before it progresses to overt disease¹³. In the preemptive strategy there is at least one infection marker, such as a positive test for 1-3- β -D-glucan or for galactomannan, or detection of the fungus by molecular techniques, such as by polymerase chain reaction (PCR), or even radiological data such as chest and sinus scans and clinical data suggesting infection¹³⁻¹⁵. And in the targeted therapy the approach is proven by the demonstration and identification of the agent by culture¹³.

Appropriate antifungal therapy, established at the appropriate time, impacts the clinical outcome of the patient, leading to shorter hospital stay, fewer complications,

reduced risk of hospital outbreaks, and reduced hospital costs for the health service. The objective of this study was to relate the clinical and epidemiological features with mortality of patients on antifungal therapy admitted to an infectious diseases ward of a public hospital in Brazil.

METHODOLOGY

This is a retrospective and observational study conducted in the specialized infectious diseases ward of a highly complex public university hospital in the state of Minas Gerais, Brazil. The hospital has 520 beds, 16 of which belong to the infectious diseases ward. This research was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade Federal de Uberlândia (CAAE: 38317520.3.0000.5152).

Patients included were those taking antifungal drugs, that were amphotericin B (deoxycholate, lipid complex, and/or liposomal), anidulafungin, fluconazole, itraconazole, micafungin, and voriconazole, and who were hospitalized between January 2019 to December 2020.

Patient demographic and clinical data, laboratory and imaging test results, medical reports, and other information contained in the medical records were collected from the records available in the Hospital Information System (HIS). The information included were: age, sex, length of hospitalization, diagnosis, chief complaint, transplant patients, those with comorbidities such as HIV/AIDS, diabetes, systemic arterial hypertension, neoplasms or other comorbidities; vital data, invasive mechanical ventilation, parenteral nutrition, use of catheter or probe during hospitalization; results of blood culture, urine, CSF, bone marrow aspirate, bronchial aspirate, sputum, imaging and biopsy results, microorganisms isolated, antifungals and antibacterial drugs used and the time of use, corticosteroid use, and outcome. Patients whose records were

incomplete, who were discharged or died within 48 hours of admission, and those who used antifungal drugs to treat leishmaniasis were excluded.

Data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, version 20. Categorical variables were analyzed as simple and relative frequency. For continuous variables, measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation) were used. The significance level adopted was 5% ($p \leq 0.05$). The association between death/discharge (outcome) and independent variables was verified by simple and multiple logistic regression, with a significance factor of 5% to obtain the *Odds Ratio* (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

RESULTS

From January 2019 to December 2020, 567 patients were admitted to the hospital's specialized infectious disease ward (289 in 2019 and 278 in 2020). Of these, 111 (63 inpatients in 2019 and 48 in 2020) received antifungal therapy. Most of them were male (69.4%), with a median age of 40 years (from 18 to 88 years) and had a higher frequency of survival than females ($p = 0.0471$; OR = 0.33) (Table 1).

The length of hospital stays ($p = 0.0252$), mean days of anti-bacterial use ($p = 0.0164$), AIDS ($p = 0.0397$), use of mechanical ventilation (MV) ($p < 0.001$) and use of nasoenteral tube (NES) ($p < 0.01$) were variables that were related to death (Table 1). Among patients with some comorbidity, those with AIDS (73 patients) had the highest occurrence of death ($p = 0.0397$; OR = 8.78), besides this condition being an independent variable for death occurrence ($p = 0.0165$; OR = 77.0) (Table 1).

Among the patients submitted to invasive procedures, MV and SNE were associated with the occurrence of death ($p < 0.0000$; OR = 20.8 and $p = 0.0020$; OR =

9.10, respectively), and when the factors were analyzed separately, MV alone was associated with death ($p = 0.0241$; OR = 28.8) (Table 1).

Of the 111 patients who used antifungal drugs, 79 (71.1%) had the fungal infection confirmed by laboratory tests or imaging. The remaining patients ($n=32$) received empirical therapy. The antifungal drugs fluconazole and amphotericin B were the most prescribed for both patients who had (81 and 65, respectively) and who had not confirmed fungal infection (26 and 22, respectively). The use of anidulafungin was directly related to the occurrence of death, being statistically significant in both univariate analysis ($p<0.01$ and OR 8.36) and multivariate analysis ($p<0.01$ and OR 23.7). Patients who used three antifungals simultaneously had a higher occurrence of death compared to those who used only one class ($p=0.3027$ and OR = 3.72). On the other hand, in patients who used three classes of antifungal drugs and had no evidence of fungal infection, the occurrence of death was even higher ($p<0.05$ and OR = 75.00) compared to those who used only one class of antifungal drug. The mean time of antifungal use was 16 days, and 76 patients (68.4%) used only one class of antifungal (Table 2).

When the occurrence of deaths was evaluated according to the fungal microbial agent, they occurred more frequently in patients who had infection by *Candida* spp. or *Cryptococcus* spp. (OR: 7.61 and 5.53, respectively) (Table 3). Regarding fungi, most were isolated in blood samples (from 51 patients; 64.5%), followed by gastric aspirate (from 34 patients; 43%) and lung biopsy (from 20 patients; 25.3%) (Table 4), with the most frequent isolates being *Candida* spp. (isolated from 36 patients; 32.4%), *Cryptococcus* spp. (from 22 patients; 19.8%) and *Histoplasma capsulatum* (from 20 patients; 18%) (Table 4; Figure 1).

Empirical antifungal therapy was instituted for 56 (50.4%) patients, followed by targeted therapy (33; 29.7%) and preemptive therapy (22; 19.8%). Empirical therapy predominated in the treatment of infections with diagnosis hypothesis of candidiasis (11;19.6%) and histoplasmosis (10;17.8%), in the preemptive treatment for infection caused by *Candida* spp. (14; 63.6%) and *Histoplasma capsulatum* (6; 27.2%), and as target therapy for infection caused by *Cryptococcus* spp., that was the most frequent (15 patients; 45.4%), followed by *Candida* spp. infection (11;33, 3%) (Table 3).

DISCUSSION

This study evaluated the clinical and epidemiology aspects, and mortality of patients using antifungal therapy who were admitted to a specialized infectious disease ward of a tertiary care hospital.

Most patients who used antifungals had AIDS (65.7%), and this condition contributed to the death of most of them. These patients generally had CD4 values below 200 cells/mm, a condition that leads to a higher risk of developing opportunistic diseases, reactivating latent infections and other organ complications, and is a predictor for mortality^{16,17}.

The risk factors that were related to higher mortality of patients were AIDS, length of hospital stay, use of MV, use of SNE and time of antibacterial use. The length of hospital stay and the use of MV were factors corroborated by the studies of Oliveira et al. (2010) – Zilberberg et al. (2009). Prolonged use of MV increases the risk of ventilator-associated pneumonia, as well as other complications such as sinusitis, tracheal stenosis, vocal fold injury and tracheoesophageal or tracheovascular fistula²⁰. The use of SNE also represents an increased risk of death, as has been described in the literature²¹⁻²². Adverse events from the use of this tube include pneumothorax,

cardiorespiratory arrest and death^{23, 24}. According to the *Food and Drug Administration* (FDA), there were 51 reports of pneumothorax from January 2012 to July 2017 related to SNE insertion²³. The time of prolonged use of antibiotics is a relevant factor for the occurrence of co-infections by multidrug-resistant bacterial species²⁵, and by fungi^{26,27}.

IFIs are associated with high rates of morbidity, mortality, and increased length of stay and costs in the care of hospitalized patients^{26,27}, so early initiation of antifungal therapy reduces complications in critically ill patients²⁸, but use should be rational so that the risk of toxicity, costs, and the possibility of the emergence of resistance²⁹ and associated infections are minimized.

Current guidelines recommend empirical antifungal therapy; however, this often offers limited benefit to patients and may result in overtreatment³⁰. There are studies that demonstrate decreased mortality in patients who received empiric treatment, others indicate that such practice made no relevant difference in hospital mortality, suggesting that this issue is still controversial³¹. In patients who cannot receive a targeted therapy, preemptive therapy may reduce the likelihood of adverse events, the cost, and the possibility of resistance that is associated with non-selective empiric treatments. In the management of IFI, preemptive therapy has been shown to be effective and with less exposure of patients to antifungals²⁹. However, the high costs of diagnostic tests represent a barrier to wide use by the health system, especially in low- and middle-income countries, so the empirical strategy remains a reality in countries like Brazil²⁹.

In the present study, 32 (28.8%) patients who used antifungal drugs had no confirmation of IFI by laboratory or imaging tests. Literature data indicate a variation of 26.9 to 74% in the rate of inappropriate use of antifungal drugs^{13,26,31}, however, caution is needed when comparing studies, as the clinical status of the patient, the

epidemiological profile of infections, and the different institutional protocols for therapy should be taken into consideration.

Patients who used three antifungal drugs simultaneously had a higher occurrence of death, and this association was greater among patients who had no proven fungal infection (OR = 75.00). This higher occurrence of death is probably related to the severity of the patients associated with empirical treatment of the fungal infection. The use of anidulafungin was the only antifungal drug correlated with death, and this fact may be justified by the protocol of therapy of the institution, in which the use of anidulafungin is instituted only to the most severe cases. This finding corroborates the higher occurrence of death among patients who used three classes of antifungal drugs: they were more severe patients with a higher chance of death. Factors such as greater severity and late initiation of anidulafungin therapy may have contributed to higher mortality in this group of patients.

The fungal species involved in IFI cases were *Candida* spp. (responsible for 32.4% of infections), with *Candida albicans* being the most frequent species (21.6%). Less frequent *non-C. albicans* species were *Candida parapsilosis* (4.5%), *Candida krusei* (1.8%), *Candida glabrata* (1.8%), *Candida tropicalis* (0.9%), *Candida dubliniensis* (0.9%) and *Candida Kefir* (0.9%). Invasive candidemia is a condition of concern, particularly because of its high mortality rate³¹, which ranges from 52.0% to 55.9%³²⁻⁻³⁶. The mortality in the present study was 53.3% (p<0.05 and OR:7.61).

Cryptococcosis and histoplasmosis were two other diseases diagnosed among inpatients in the infectious disease ward. Cryptococcosis is a systemic mycosis frequently diagnosed among AIDS patients and is related to a high number of deaths^{9,37}. In the present study, cryptococcosis correlated independently with the occurrence of death (p<0.05 and OR: 5.53). In Brazil, mortality rates for this infection range from

26% to 70%³⁷⁻³⁹. Disseminated histoplasmosis is also one of the most common opportunistic diseases in HIV / AIDS patients⁴⁰. In recent studies, the mortality caused by AIDS-associated histoplasmosis was between 33 and 56.5%^{41,42}.

The increase in the number of patients at risk of developing IFI has led to increased use of antifungal drugs, mainly empirically, so that the frequency of inappropriate prescription also increases. Protocols for optimal antifungal use are needed that seek to improve clinical outcomes, reduce the risk of adverse events (from drugs or drug interactions), and reduce costs to the healthcare system, adjusted to each institution's setting and considering local epidemiology. The impact of interventions should be quantified to provide feedback to programs and to be comparable with other institutions.

Some limitations of this study should be noted. First, the number of patients in each group was small, especially in the monotherapy and combination therapy groups. Second, this was a single-center study and therefore the results may not reflect the outcome of combination therapy of antifungal agents in patients at different institutions. Third, the retrospective design may skew the results; well-designed randomized controlled trials are needed to adequately address this issue.

CONCLUSION

Mortality among patients who used antifungal therapy during hospitalization was more frequent among those with AIDS, had longer hospital stays, had prolonged antibiotic use, and were submitted to invasive procedures (MV and SNE). Most patients who used antifungal therapy confirmed fungal infection, with infections caused by *Candida* spp. and *Cryptococcus* spp. being more frequent.

ACKNOWLEDGMENT

To the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the support given to the research. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

- 1- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *J Fungi (Basel)*. 2017 Oct 18;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057. PMID: 29371573; PMCID: PMC5753159.
- 2- Van Rhijn N, Bromley M. The Consequences of Our Changing Environment on Life Threatening and Debilitating Fungal Diseases in Humans. *J Fungi (Basel)*. 2021 May 7;7(5):367. doi: 10.3390/jof7050367. PMID: 34067211; PMCID: PMC8151111.
- 3- Pemán J, Zaragoza R, Salavert M. Control and prevention of infections nosocomial and healthcare-associated infections caused by *Candida* species y otras levaduras [Prevention and control of nosocomial and health-care facilities associated infections caused by species of *Candida* and other yeasts]. *Rev Esp Quimioter*. 2013 Dec;26(4):298-311. Spanish. PMID: 24399344.
- 4- Jenks JD, Cornely OA, Chen SC, Thompson GR 3rd, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses*. 2020 Oct;63(10):1021-1032.

doi: 10.1111/myc.13148. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32744334.

5- Vitális E, Nagy F, Tóth Z, Forgács L, Bozó A, Kardos G, Majoros L, Kovács R. Candida biofilm production is associated with higher mortality in patients with candidaemia. *Mycoses*. 2020 Apr;63(4):352-360. doi: 10.1111/myc.13049. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31943428.

6- González-Lara MF, Torres-González P, Rangel-Cordero A, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A, Martínez-Gamboa A. Identification and susceptibility testing of *Candida* spp. directly from yeast-positive blood cultures with Vitek 2. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Nov;89(3):202-204.

doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.07.004. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28818396.

7- Neufeld PM. COVID-19 and the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *RBAC* [Internet]. 2020 [cited August 23, 2022];52(2). Available from: <http://www.rbac.org.br/artigos/covid-19-e-o-diagnostico-da-aspergilose-pulmonar-invasiva/>.

8- Mourad A, Perfect JR. Present and Future Therapy of *Cryptococcus*. *Infections. J Fungi (Basel)*. 2018 Jul 3;4(3):79. doi: 10.3390/jof4030079. PMID: 29970809; PMCID: PMC6162641.

9- Aguiar PADF, Pedroso RDS, Borges AS, Moreira TA, Araújo LB, Röder DVDB. The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017 Apr 13;59:e13. doi: 10.1590/S1678-9946201759013. PMID: 28423088; PMCID: PMC5398185.

10- Damasceno-Escoura AH, Mora DJ, Cardeal AC, Berto-Nascimento JC, Etchebehere RM, de Meneses ACO, Adad SJ, Micheletti AMR, Silva-Vergara ML. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: Epidemiological, Clinical and Necropsy Data from a

- Brazilian Teaching Hospital. *Mycopathologia*. 2020 Apr;185(2):339-346. doi: 10.1007/s11046-020-00435-y. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32078723.
- 11- GAVRONSKI, Suellen; BOTELHO, T. K. R.; CORDOVA, C. M. M. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: evaluation of molecular methods and antigen detection. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 48, n. 2, p. 96-109, 2016.
- 12- Cornely OA, Lass-Flörl C, Lagrou K, Arsic-Arsenijevic V, Hoenigl M. Improving outcome of fungal diseases - Guiding experts and patients towards excellence. *Mycoses*. 2017 Jul;60(7):420-425. doi: 10.1111/myc.12628. Epub 2017 May 12. PMID: 28497502.
- 13- Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin JC, Phai Pang KA, Fornecker LM, Wolf M, Levêque D, Letscher-Bru V, Beretz L, Ubeaud-Sequier G, Herbrecht R. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Oct;67(10):2506-13. doi: 10.1093/jac/dks256. Epub 2012 Jul 9, PMID: 22778159.
- 14- Koch E, Rada G. Is preemptive antifungal therapy a good alternative to empirical treatment in prolonged febrile neutropenia? *Medwave*. 2016 Jun 9;16 Suppl 2: e6463. English, Spanish. doi: 10.5867/medwave.2016.6463. PMID: 27280389.
- 15- Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3849-54. doi: 10.1200/JCO.2008.21.0856. Epub 2009 Jul 13. PMID: 19597026.
- 16- Leadebal ODCP, Pereira RR, Nóbrega LMB, Oliveira JAM de, Chaves RB, Medeiros LB de et al. Prevalence of high risk of clinical complications associated with death from AIDS. *Acta paul enferm*. December 2019;32(6):683-90.
- 17- Panis C, Matsuo T, Reiche EM. Nosocomial infections in human immunodeficiency

- virus type 1 (HIV-1) infected and AIDS patients: major microorganisms and immunological profile. *Braz J Microbiol.* 2009 Jan;40(1):155-62. doi: 10.1590/S1517-838220090001000027. Epub 2009 Mar 1. PMID: 24031336; PMCID: PMC3768519.
- 18- Oliveira AB, Dias OM, Mello MM, Araújo S, Dragosavac D, Nucci A, Falcão AL. Factors associated with increased mortality and prolonged length of stay in an adult intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010 Sep;22(3):250-6. English, Portuguese. PMID: 25302431.
- 19- Zilberberg MD, Kramer AA, Higgins TL, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation: implications for hospital benchmarking. *Chest.* 2009 May;135(5):1157-1162. doi: 10.1378/chest.08-1928. Epub 2008 Dec 31. PMID: 19118268.
- 20- Guay J, Ochroch EA, Kopp S. Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality, mechanical ventilation, lengths of stay and lung injury in adults without acute lung injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 9;7(7):CD011151. doi: 10.1002/14651858.CD011151.pub3. PMID: 29985541; PMCID: PMC6513630.
- 21- World Health Organization. Conceptual framework for the international classification for patient safety. 2009. Available at: https://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf.
- 22- Fan L, Liu Q, Gui L. Efficacy of nonswallow nasogastric tube intubation: a randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* November 2016;25(21-22):3326-32.
- 23- Motta APG, Rigobello MCG, Silveira RCCP, Gimenes FRE. Nasogastric/nasoenteric tube-related adverse events: an integrative review. *Rev Lat Am*

Enfermagem. 2021 Jan 8;29: e3400. doi: 10.1590/1518-8345.3355.3400. PMID: 33439952; PMCID: PMC7798396.

24- Brooks M. Pneumothorax events linked to placement of enteral feeding tube [Internet]. New York: Medscape; 2018 Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/891200>.

25- Thaden JT, Maskarinec SA. When two for the price of one isn't a bargain: estimating prevalence and microbiology of bacterial co-infections in patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1602-1603. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.002. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32919069; PMCID: PMC7480329.

26- de Souza MC, Dos Santos AG, Reis AM. Drug utilization study of systemic Antifungal agents in a Brazilian tertiary care hospital. *Int J Clin Pharm*. 2016 Dec;38(6):1398-1406. doi: 10.1007/s11096-016-0382-6. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27714625.

27- Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015 Jun;58 Suppl 2:14-25. doi: 10.1111/myc.12329. PMID: 26033252.

28- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-35. doi: 10.1086/596757. PMID: 19191635; PMCID: PMC7294538.

29- Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Venegas M, Villarroel M, Zubieta M, Farfán M, de la Maza V, Vergara A,

- Valenzuela R, Torres JP. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Oct 1;73(10):2860-2866. doi: 10.1093/jac/dky244. PMID: 30010931.
- 30- Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, Orgeas MG, Adrie C, Souweine B, Schwebel C, Maubon D, Hamidfar-Roy R, Darmon M, Wolff M, Cornet M, Timsit JF. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 May 15;191(10):1139-46. doi: 10.1164/rccm.201409-1701OC. PMID: 25780856.
- 31- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, Diaz-Martin A, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Trecarichi E M, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Rocca GD, Antonelli M, Tumbarello M. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):839-45. doi: 10.1007/s00134-014-3310-z. Epub 2014 May 8. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2014 Aug;40(8):1186. Cecilia, Trucchi [corrected to Trucchi, Cecilia]. PMID: 24807083.
- 32- Canela HMS, Cardoso B, Vitali LH, Coelho HC, Martinez R, Ferreira MEDS. Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses.* 2018 Jan;61(1):11-21. doi: 10.1111/myc.12695. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28940753.
- 33- Colombo AL, Garnica M, Aranha Camargo LF, Da Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, Campos T, Senna AL, Valias Didier ME, Dias VC, Nucci M. *Candida glabrata*: na emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. *Med Mycol.* 2013

Jan;51(1):38-44. doi: 10.3109/13693786.2012.698024. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22762208.

34- Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA, da Mota VP, Colombo AL. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. PLoS One. 2016 Jan 25;11(1): e0146909. doi: 10.1371/journal.pone.0146909. PMID: 26808778; PMCID: PMC4726651.

35- Motta FA, Dalla-Costa LM, Muro MD, Cardoso MN, Picharski GL, Jaeger G, Burger M. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. J Pediatr (Rio J). 2017 Mar-Apr;93(2):165-171. doi: 10.1016/j.jpmed.2016.05.007. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27712962.

36- Medeiros MAP, Melo APV, Bento AO, Souza LBFC, Neto FAB, Garcia JB, Zuza-Alves DL, Francisco EC, Melo ASA, Chaves GM. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. PLoS One. 2019 Aug 22;14(8): e0221033. doi: 10.1371/journal.pone.0221033. PMID: 31437188; PMCID: PMC6705852.

37- Hasimoto e Souza LK, Costa CR, Fernandes Ode F, Abrão FY, Silva TC, Treméa CM, Silva Mdo R. Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. Rev Soc Bras Med Trop. 2013 May-Jun;46(3):343-7. doi: 10.1590/0037-8682-0061-2012. PMID: 23856876.

38- Mezzari A, Wliebbelling AMP, Freitas GS de O, May GG, Albé GC, Filik HP, et al. Cryptococcosis in a public hospital in Porto Alegre: epidemiological data. 2013 [cited August 23, 2022]; Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/196745>.

39- Mora DJ, da Cunha Colombo ER, Ferreira-Paim K, Andrade-Silva LE, Nascentes GA, Silva-Vergara ML. Clinical, epidemiological and outcome features of patients

with cryptococcosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Mycopathology*. 2012

Jun;173(5-6):321-7. doi: 10.1007/s11046-011-9504-9. Epub 2011 Dec 1. PMID:

22130645.

40- Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2020 [cited June 28, 2022]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52304>.

41- de Sousa-Neto AL, de Brito Röder DVD, Pedroso R dos S. Invasive Fungal Infections in People Living with HIV/AIDS. *JBM*. 2020;08(09):15-26.

42- Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimarães AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep; 86:147-156. doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.009. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31330326.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients admitted to the infectious diseases sector who used antifungals and relationship with mortality.

Features	Survivors N=96		Deaths N=15		Univariate Analysis		Multivariate analysis	
	N	%	N	%	p-value	OR	p-value	OR
Male	70	72.9	7	46.7	0.0471	0.33	0.0157	0.04
Female	26	27.08	8	53.3			-	-
Age (average)	43.01±15.41		39.07±14.42		0.3526	0.98	-	-
Hospitalization time (average/days)	27.46±17.06		41.47±35.04		0.0252*	1.03	-	-
Time of antibiotic use (average/days)	20.95±19.4		39.8±40.87		0.0164*	1.03	-	-
Comorbidities								
AIDS	59	61.5	14	93.3	0.0397*	8.78	0.0165*	77.00
Diabetes mellitus	08	8.3	01	6.7	0.8263	0.79	-	-
Kidney transplantation	02	2.1	0	0	0.09931	0.00	-	-
Neoplasia	10	10.4	02	13.3	0.7358	1.32	-	-
Hypertension	22	22.9	02	13.3	0.4087	0.52	-	-
Invasive procedures								
Mechanical ventilation	05	5.2	08	53.3	0.0000*	20.80	0.0241*	28.80
Nasoenteral tube	05	5.2	05	33.3	0.0020*	9.10	-	-
Hemodialysis	0	0	03	20.0	0.9893	1.00	-	-
Parenteral Nutrition	01	01	01	6.7	0.1845	6.79	-	-

*Statistical p<0.05 mean ± standard deviation

Table 2. Antifungal use in relation to the presence of laboratory-proven infection and mortality.

	Agent fungal infection present				Agent fungal infection absent			
	Survivors N=96	Deaths N=15	Univariate Analysis		Survivors N=96	Deaths N=15	Univariate Analysis	
Antifungals	N (%)	N (%)	p-value	OR	N (%)	N (%)	p-value	OR
Fluconazole	67 (69,7%)	14(93,3%)	0.0888	6.06	23 (23,9%)	3 (20%)	0.7368	0.79
Time of use (days)	12,06 ± 10,43	13,36± 10,75	0.6715	1.01	4,7 ± 1,69	6 ± 1,73	0.2343	1.68
Amphotericin B	57 (59,3%)	8 (53,3%)	0.441	0.78	19 (19,7%)	3 (20%)	0.9850	1.01
Time of use (days)	18,12 ± 15,29	17 ± 13,04	0.8412	0.99	4,89 ± 2,4	6,33 ± 0,58	0.3176	1.34
Voriconazole	4 (4,1%)	0 (0)	0.7863	0.66	0 (0)	0 (0)	0.3650	6.22
Time of use (days)	23,5 ± 8,06	-	-	-	-	-	-	-
Anidulafungin	4 (4,1%)	4 (26,6%)	0.0062	8.36	1 (1,04%)	3 (20%)	0.0080*	23.75
Time of use (days)	6,86 ± 4,98	6 ± 6,16	0.7811	0.96	4 ± 0	3 ± 1,73	0.5265	0.53
Itraconazole	4 (4,1%)	0 (0)	0.7863	0.66	1 (1,04%)	0 (0)	0.6638	2.05
Time of use (days)	15,5 ± 10,75	-	-	-	4 ± 0	-	-	-
Number of antifungals								
An antifungal ^a	67 (69.8)	9 (60)	-	-	12 (12,5%)	0	-	-
Two antifungals ^b	27 (28.1)	5 (33.3)	0,5941	1.38	16 (16,6%)	3 (20%)	0.2842	5.30
Three antifungals ^c	2 (2.1)	1 (6.7)	0,3027	3.72	0 (0)	1 (6,6%)	0.0475*	75.00

Mean / standard deviation * $p \leq 0.05$

^a Amphotericin B; Fluconazole; Itraconazole; Voriconazole.

^b (Concomitant) Amphotericin B + Fluconazole; Fluconazole + Anidulafungin; Amphotericin B + Anidulafungin.

^c (Concomitant) Amphotericin B + Fluconazole + Anidulafungin.

Table 3. Relationship of fungal species isolated from patients using antifungal therapy and mortality.

Fungal species	Survivors N=96		Deaths N=15		Univariate Analysis		Multivariate analysis	
	N	%	N	%	p-value	OR	p-value	OR
<i>Aspergillus</i> spp.	03	3.1	0	0	0.9229	0.86	-	-
<i>Candida</i> spp.	28	29.1	08	53.3	0.0704	2.77	0.0179*	7.61
<i>Cryptococcus</i> spp.	17	17.7	05	33.3	0.1666	2.32	0.0375*	5.53
<i>Fusarium</i> spp.	01	1.0	0	0	0.6638	0.49	-	-
<i>Geotrichum capitatum</i>	01	1.0	0	0	0.6638	0.49	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	17	17.7	3	20	0.8301	1.16	-	-
<i>Neoscytalidium dimidiatum</i>	01	1.0	0	0	0.6638	0.49	-	-
<i>Paracoccidioides</i> spp.	05	5.2	0	0	0.6787	0.54	-	-
<i>Rhizopus</i> spp.	02	2.1	0	0	0.8997	0.82	-	-
<i>Trichosporon</i> spp	01	1.0	0	0	0.6638	0.49	-	-
Instituted therapies								
Empirical	48	50.0	08	53.3	-	-	-	-
Preemptive	19	19.8	03	20.0	0.9409	0.95	-	-
Target	29	30.2	04	26.7	0.7730	0.83	-	-

* p≤0.05

Table 4: Frequency of isolated microorganisms according to clinical samples

Fungi (genus and/or species)	Patients N *	Aspirated Bronchial	Aspirated Gastric	Marrow Aspiration	Face biopsy	Lung Biopsy	Biopsy Gastric Mucosa	Liver biopsy	Colon biopsy	Cerebro spinal fluid	Blood	Foot wound secretion	Resp. system (sputum)	Urine
<i>Aspergillus</i> spp.	03	02			01	01							01	
<i>Candida</i> spp.	36		34				10				10		07	03
<i>Cryptococcus</i> spp.	22	03				06				10	22			
<i>Fusarium</i> spp.	01					01								
<i>Geotrichum capitatum</i>	01												01	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	20	02		08		06		02	01		19			
<i>Neoscytalidium dimidiatum</i>	01											01		
<i>Paracoccidioides</i> spp.	05					05							02	
<i>Rhizopus</i> spp.	02				01	01								
<i>Trichosporon</i> spp	01													01
		07	34	08	02	20	10	02	01	10	51	01	11	04

*Some patients had isolation of the same agent in more than one clinical sample.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, P. A. D. F. *et al.* The epidemiology of cryptococcosis and the characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated in a Brazilian University Hospital. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 59, p. 1 – 9, fev. 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759013>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rimts/a/7mPbFmVdpPByG4tXCrwZfHv/?lang=en>. Acesso em: 06 jun. 2022.

ALANGADEN, George J. Nosocomial fungal infections: epidemiology, infection control, and prevention. **Infectious disease clinics of North America**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 201-225, 2011.

ALFOUZAN, W. *et al.* Comparison of the VITEK 2 antifungal susceptibility system with Etest using clinical isolates of *Candida* species. **Revista Iberoamericana de Micologia**, [s.l.], v. 34, n. 3, p. 171-174, 2017.

AL-HATMI, A. M. *et al.* Evaluation of two novel barcodes for species recognition of opportunistic pathogens in *Fusarium*. **Fungal Biology**, [s.l.], v. 120, n. 2, p. 231 -245, feb. 2016. DOI: 10.1016/j.funbio.2015.08.006. PMID: 26781379. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878614615001439>. Acesso em: 06 jun. 2022.

ALMEIDA, M. A. *et al.* The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. **International Society for Infectious Diseases, Quaterly**, Canadá, v. 86, p. 147 -156, Sep. 2019. Doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.009. Acesso em: 07 jun. 2022

BARBOSA, Rodrigo Niskier Ferreira. **Candidemia em unidade de terapia intensiva: estudo epidemiológico multicêntrico associado ao perfil fenotípico e genotípico dos fatores de virulência**. 2019. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em:
<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/35389>. Acesso em 02 agosto 2022.

BELLMANN, R, SMUSZKIEWICZ, P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. **Infection**, [s.l.], v. 45, n. 6, p. 737-779, Dec. 2017. DOI: 10.1007/s15010-017-1042-z. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28702763; PMCID: PMC5696449.

BONGOMIN, F. *et al.* Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases: Estimate Precision. **Journal of Fungi**, [s.l.], v.3, n.4, p. 3 – 57, 2017. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371573/> Acesso em: 06 jun. 2022.

BRANDT, M.E., LOCKHART, S.R., WARNOCK, D.W. Laboratory Aspects of Medical Mycology. *In*: KAUFFMAN, C. A. *et al.* (ed.) **Essentials of clinical mycology**. 2nd ed. New York: Springer, 2011. p.3-25.

BRANDI, Anna Carlota Mott Barrientos. **Infecções fúngicas invasivas em crianças e adolescentes com câncer**. 2019. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São

Paulo, 2019. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-09032020-104112/>. Acesso em: 24 ago. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename. Brasília, DF: MS, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf. Acesso em: 26 ago. 2022.

BROWN, Gordon D. *et al.* Hidden killers: human fungal infections. **Science translational medicine**, [s.l.], v. 4, n. 165, p. 165rv13-165rv13, 2012.

CANELA, H.M.S. *et al.* Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. **Mycoses**, [s.l.], v. 61, n. 1, p. 11-21, Jan. Doi: 10.1111/myc.12695. Epub 2017 Sep 22. PMID:28940753.

CAPOTE, Ana María *et al.* Micosis superficiais: casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Caracas, Venezuela (2001-2014). **Investigacion clínica**, Maracaibo, v. 57, n. 1, p. 47-58, mar. 2016. Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332016000100006&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 29 ago. 2022.

CASTRO, Delson Marcelino de. **Paracoccidioidomicose**: formas clínicas e diagnósticas uma revisão de literatura. [Monografia]. Porto Velho: 2018.

COLOMBO, A.L. *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, São Paulo, v.7, n.3, p. 283-312, 2013.

CORDONNIER, C. *et al.* Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 48, n. 8, p. 1042 – 1051, 2009. DOI: 10.1086/597395. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281327/>. Acesso em: 06 jun. 2022.

CORNELY, O. A. *et al.* Improving outcome of fungal diseases - Guiding experts and patients towards excellence. **Mycoses**, [s.l.], v. 60, n. 7, p. 420 – 425, 2017.

COSTA, C. R. *et al.* Infecções fúngicas em pacientes HIV positivos: revisão da literatura sobre criptococose e Histoplasmose. **Estudos**, [s.l.], v. 41, n. 4, p.843 – 854, out/dez 2014.

CHUKU, A. Effective diagnostic techniques in the identification of medically important fungi: a developing world perspective. **Annual Research & Review in Biology**, [s.l.], v. 28, n. 4, [p. 1-9, 2018.

DAMASCENO-ESCOURA, AH, *et al.* Histoplasmose em pacientes infectados pelo HIV: dados epidemiológicos, clínicos e de necropsia de um hospital universitário brasileiro. **Mycopathologia** **185**, p. 339-346, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00435-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-020-00435-y#citeas>. Acesso em: 29 ago. 2022.

DIMOPOULOS, G. *et al.* How to select an antifungal agent in critically ill patients. **Journal of Critical Care**, Athens, v. 28, n.5, p.717-727, 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.04.006>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944113001159>. Acesso em: 29 ago. 2022.

DOI, A. M. *et al.* Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. **Plos One**, [s.l.], v.1, n. 1, jan. 2016. Acesso em: 06 jun. 2022.

ESPADINHA, Adelaide Cortes *et al.* **Farmacocinética e monitorização das concentrações séricas (TDM) dos azóis**. 2020. Tese (Doutorado) – Universidade de Lisboa, 2020.

FALCI, D. R.; PASQUALOTTO, A. C. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. **Clinical and Biomedical Research**, [s. l.], v. 35, n. 2, 2015. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/56021>. Acesso em: 17 ago. 2022.

FRARE E SILVA, R. Infecções fúngicas em imunocomprometidos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.**, [s.l.], v. 36, n.1, p. 142-147, 2010.

GARNICA, M. *et al.* Recomendações no manejo das complicações infecciosas no transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 32, p. 140 – 162, maio 2010.

DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000026>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/DKWshYWyHLp9vcVxNWqR5HF/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 06 jun. 2022.

GAVRONSKI, S. *et al.* Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s.l.], v. 48, n. 2, p. 96-109, 2016.

GIACOMAZZI, J. *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. **Mycoses**, [s.l.], v. 59, n. 3, p.145-150, 2016. DOI: 10.1111/myc.12427. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691607/>. Acesso em: 06 jun. 2022.

GONZÁLEZ-LARA, M. F.; TORRES-GONZÁLEZ, P.; RANGEL-CORDERO, A.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; PONCE-DE-LEÓN, A.; MARTÍNEZ-GAMBOA, A. Identification and susceptibility testing of *Candida* spp. directly from yeast-positive blood cultures with Vitek 2. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [s.l.], v. 89, n. 3, p. 202 – 204, nov. 2017. PMID: 28818396. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.07.004>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0732889317302195>. Acesso em: 29 ago. 2022

HORWATH. M. C.; FECHER, R. A.; DEEPE JR, G. S. *Histoplasma capsulatum*, infecção pulmonar e imunidade. **Microbiol futuro**, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 967-975, 2015. DOI: 10.2217/fmb.15.25. PMID: 26059620; PMCID: PMC4478585.

JENKS, J. D. *et al.* Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? **Mycoses**, [s.l.], v. 63, n. 10, p. 1021-1032, 2020.

KOCMANOVÁ I. et al, Nosocomial candidemia in the Czech Republic in 2012-2015: results of a microbiological multicentre study. **Epidemiol Mikrobiol Imunol**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 3-10, 2018. PMID: 30157661.

LACAZ, C. S. *et al.* **Tratado de micologia médica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

LIMA, A. *et al.* Candidemia em hospital pediátrico na cidade de João Pessoa, Brasil: identificação, prevalência e susceptibilidade antifúngica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 223-232, out. 2020.

LIU, N. *et al.* Emerging new targets for the treatment of resistant fungal infections. **Journal of medicinal chemistry**, [s.l.], v. 61, n. 13, p. 5484-5511, 2018.

MAERTENS, J. A., *et al.* Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. **Lancet**, London, England, v. 387, ano 10020, p. 760–769. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9), 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26684607/> Acesso em: 29 ago. 2022.

MALFEI, C. M. L.; CANDIDO, R. C.; PEDROSO, R.S. Fisiopatogenia das micoses humanas. In: SOUZA, A. M.; CASTRO, F. A. (Ed.). **Fisiopatologia das doenças humanas**. 1. Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. P. 167-183.

MAZU, T. K. *et al.* The Mechanistic Targets of Antifungal Agents: An Overview. **Mini reviews in medicinal chemistry**, [s.l.], v. 16, n. 7, p. 555-578, 2016. DOI: 10.2174/1389557516666160118112103. PMID: 26776224; PMCID: PMC5215921.

MILLINGTON, Maria Adelaide et al. Paracoccidioidomicose: abordagem histórica e perspectivas de implantação da vigilância e controle. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e0500002, 2018. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000500002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/HCXYJRP8NJ9JSZNtPhysVxJ/?lang=pt>. Acesso em 02 ago 2022.

MOHD Tap R. et al. A Fatal Case of *Candida auris* and *Candida tropicalis* Candidemia in Neutropenic Patient. *Mycopathologia*. 2018 Jun;183(3):559-564. doi: 10.1007/s11046-018-0244-y. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29383574; PMCID: PMC5958168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383574/>. Acesso em 02 ago 2022.

MOURAD, Ahmad; PERFECT, John R. Present and future therapy of *Cryptococcus* infections. **Journal of fungi**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 79, 2018.

MUÑOZ, P. *et al.* Poor compliance with antifungal drug use guidelines by transplant physicians: a framework for educational guidelines and an international consensus on patient safety. *Clinical transplantation*, Madrid, v. 26, n. 1, p. 87-96, 2012.

MURRAY, P.R.; PFALLER, M. A.; ROSENTHAL, K. S. **Microbiologia médica**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2017.

NAKAMURA, H. M.; CALDEIRA, S.M.; AVILA, M. A. G. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. **Revista Sobecc**, [s.l.], v.18, n. 3. p. 49-58, 2013.

NETT, J. E.; ANDES, D. R. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. **Infectious disease clinics of North America**, [s.l.], v. 30, n.1, 51–8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26739608/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

NEUFELD, Paulo Murillo. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. **RBAC**, [s.l.], v. 52, n. 2, p. 173-85, 2020.

NIVOIX, Y. *et al.* Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, Strasbourg, v.67, n.10, p. 2506-2513, 2012.

NOGUEIRA, A. L. *et al.* **Microbiologia 2**. Florianópolis: Biologia/EAD/UFSC, 2015.
NUCCI, M. *et al.* Candida glabrata: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. **Medical Mycology**, [s.l.], v. 51, n.1, p. 38 - 44, jan. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762208/>. Acesso em: 06 jun. 2022.

PAPPAS, P.G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s.l.], v. 62, n. 4, e1-50, 2016. DOI: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.

PAUL V, RAWAL H. Cardiotoxicity with Itraconazole. **BMJ Case Rep**. 2017 Apr 10;2017: bcr2017219376. doi: 10.1136/bcr-2017-219376. PMID: 28400399; PMCID: PMC5534783. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400399/>. Acesso em 06 ago. 2022

PEMÁN, J.; ZARAGOZA, R.; SALAVERT, M. Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de Candida y otras levaduras. **Revista Española de Quimioterapia**, [s.l.], v. 26, n. 4, p. 298 – 311, 2013. Disponível em: <https://seq.es/seq/0214-3429/26/4/peman.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2022.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, Iowa City, v. 20, n.1, p.133-63, 2007.

PFALLER, M. A. *et al.* Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata. **Journal of clinical microbiology**, [s.l.], v. 50, n. 4, p.1199–1203, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.06112-11>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278842/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

PORTUGAL, R. D.; GARNICA, M.; NUCCI, M. Index to Predict Invasive Mold Infection in High-Risk Neutropenic Patients Based on the Area Over the Neutrophil Curve. **Journal of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 23, p. 3849 – 3854, ago. 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0856. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597026/>. Acesso em: 06 jun. 2022.

ROSA, P. D. Fusariose: aspectos epidemiológicos, diversidade genética e perfil de suscetibilidade. Tese (Doutorado em Ciências médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

RYBAK, J. M.; MARX, K. R.; NISHIMOTO, A. T.; ROGERS, P. D. Isavuconazole: Pharmacology, Pharmacodynamics, and Current Clinical Experience with a New Triazole Antifungal Agent. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 35, n. 11, p.1037–1051, 2015. <https://doi.org/10.1002/phar.1652>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598096/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SÁ, M. M. *et al.* **Aspergilose invasiva: diagnóstico clínico, laboratorial e terapêutica preconizada**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/17658>. Acesso em: 26 ago. 2022.

SABINO, Raquel *et al.* Molecular screening of 246 Portuguese Aspergillus isolates among different clinical and environmental sources. **Medical mycology**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 519-529, 2014.

SAMSON, Robert A. *et al.* Phylogeny, identification and nomenclature of the genus Aspergillus. **Studies in mycology**, [s.l.], v. 78, p. 141-173, 2014.

SANTOS, L.S; TORRIANI, M. S; BARROS, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica** 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SANTOS, L. A.; OLIVEIRA, A. M. DE. Pulmonary Histoplasmosis: a Review. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 1-10, 2019.

SCHNEIDER, T. *et al.* Pre-emptive diagnosis and treatment of fungal infections—evaluation of a single-centre policy. **Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. [s.l.], v. 18, n. 2, p. 189-194, feb. 2012. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03589.x. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21729194. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729194/>. Acesso em: 29 ago. 2022

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; BERNARD, G.; MARTINEZ, R. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, DF, v. 50, n. 5, p. 715-740, 2017. DOI: 10.1590/0037-8682-0230-2017. Epub 2017 Jul 12.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p. 21, 266, 2004.

SIFUENTES-OSORNIO, J.; CORZO-LEÓN, D. E.; PONCE-DE-LEÓN, L. A. Epidemiology of invasive fungal infections in Latin America. **Current fungal infection reports**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 23-34, 2012.

SILVEIRA, Alice Cristiane Rangel. **Infecções fúngicas em unidade de terapia intensiva cardiológica e caracterização dos agentes etiológicos quanto à capacidade de aderência e formação de biofilme**. 2013. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

SONG, Y. *et al.* Efficacy and safety of itraconazole pulses vs. continuous regimen in cutaneous sporotrichosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. [s.l.], v. 25, n. 3, p. 302-305, mar. 2011. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03785.x. PMID: 20626531. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626531/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SOUZA, M. C. P.; SANTOS, A. G.; REIS, A. M. M. Drug utilization study of systemic antifungal agents in a Brazilian tertiary care hospital. **International journal of clinical pharmacy**, [s.l.], v. 38, n. 6, p. 1398-1406, 2016.

SOUSA-NETO AL, DE BRITO RÖDER DVD, PEDROSO R DOS S. Invasive Fungal Infections in People Living with HIV/AIDS. **JBM**, [s.l.], v. 8, n. 9, p. 2020,15–26. DOI: 10.4236/jbm.2020.89002. Disponível em: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=102736>. Acesso em: 29 ago. 2022.

SOUZA, M. C. P. D. **Farmacoterapia antifúngica sistêmica em um hospital de ensino: estudo de utilização e segurança**. 2015. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-ASXM98>. Acesso em: 06 jun. 2022.

STEINBACH, William J. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. **Journal of fungi**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 5, 2016.

TAP, R. M. *et al.* A Fatal Case of Candida auris and Candida tropicalis Candidemia in Neutropenic Patient. **Mycopathologia**, [s.l.], v. 183, n. 3, p. 559-564, Jun. 2018. DOI: 10.1007/s11046-018-0244-y. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29383574; PMCID: PMC5958168.

TRABULSI L.R.; ALTERTHUM F. **Microbiologia**. 4a. ed. São Paulo, Atheneu, 2004, 718 p.

TURRA, N. *et al.* Multisystemic fusariosis with fulminant evolution. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 95, n. 5, p. 645-648, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.03.007> .

VAN RHIJN, Norman; BROMLEY, Michael. The consequences of our changing environment on life threatening and debilitating fungal diseases in humans. **Journal of Fungi**, [s.l.], v. 7, n. 5, p. 367, 2021.

VITÁLIS, Eszter *et al.* Candida biofilm production is associated with higher mortality in patients with candidaemia. **Mycoses**, [s.l.], v. 63, n. 4, p. 352-360, 2020.

WANKE, B; AIDÊ, A. Paracoccidioidomycosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 35, p. 1245-1249, 2009.

WANKE, B.; LAZÉRA, M. S.; NUCCI. M. Fungal infections in the immunocompromised host. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 95, Suppl.1, p. 153-158, 2000.

YAPAR, N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. **Therapeutics and clinical risk management**, [s.l.], v. 10, p. 95-105, 2014. DOI: 10.2147/TCRM.S40160. PMID: 24611015. PMCID: PMC3928396.

ZAITZ, C. *et al.* **Compêndio de Micologia Médica**. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 2010.

ZARAGOZA, R.; PEMÁN, P. The diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings. **Advances in Sepsis**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 90-98, 2008.

APÊNDICE A- Instrumento para coleta de dados

Número Prontuário: _____	Data da internação: ___/___/___
Idade: _____ Sexo: () F () M	
Diagnóstico de Internação: _____	
Queixa principal: _____	
Houve internação prévia na UTI:	
Sim () Início: _____ Fim: _____ Qual UTI: _____	
Não ()	
Paciente passou por transplante:	
Sim () Não () Qual _____	
Co-morbidades:	
HIV () Diabetes () Hipertensão () Neoplasia () Outras _____	
Dados vitais alterados:	
Temperatura _____ Pulso _____ Pressão _____	
Precisou de:	
() Hemodiálise () Terapia Imunossupressora () Quimioterapia ()	
Radioterapia () Ventilação Mecânica () Nutrição Parenteral	
() Sonda, tipo : _____ () Cateter , tipo:	
_____ Data: _____	
Exames de Hemocultura e demais culturas:	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Data (s) : _____	
Resultado: _____	
Outros exames realizados:	

Espécie(s) de micro-organismo(s):	

Resultado do teste de sensibilidade a antifúngicos ou antibióticos (quando for o caso):	

Antifúngicos e tempo de uso:

Antibióticos e tempo de uso:

Uso de Corticoídes:

Desfecho:

() Alta: _____ Data: _____
() Óbito: _____ Data: _____

Tempo de Internação na unidade: _____

ANEXO 1- Parecer do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE TERAPIAS ANTIFÚNGICAS UTILIZADAS NA CLÍNICA DE MOLÉSTIAS INFECCIOSAS DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE ENSINO

Pesquisador: FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 38317520.3.0000.5152

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.321.218

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

O estudo se propõe avaliar as estratégias de terapia antifúngica, a caracterização demográfica e clínica dos pacientes que utilizam estas drogas, relatar os agentes etiológicos das micoses e os fármacos antifúngicos mais utilizados em um Hospital terciário de ensino. Metodologia: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de corte transversal que investigará aproximadamente 520 pacientes que estiveram internados na Clínica de Moléstias Infecciosas no período de 1.º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020. O estudo será realizado a partir de registros, resultados de exames, relatórios clínicos e demais informações contidas em prontuários. Serão levantados dados relacionados ao consumo de antifúngicos, indicação, diagnóstico, fatores intrínsecos e extrínsecos, taxa de infecção fúngica na unidade e esquemas de terapia antifúngica, conforme ficha de coleta de dados. Os antifúngicos incluídos para estudo serão aqueles disponibilizados na lista de padronização do Hospital, de ação sistêmica, nas apresentações injetável e/ou oral.

Hipótese do estudo: O uso inapropriado desses antifúngicos pode resultar em exposição desnecessária, eventos adversos, aumento da resistência microbiana e elevação de custos. Nos serviços de saúde, o uso adequado de antifúngicos é essencial para controle e prevenção das

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.321.218

infecções relacionadas a assistência à saúde.

Serão incluídos todos os pacientes com idade superior a dezoito anos, que estiveram internados na Clínica de Moléstia Infecciosa no período de 1.º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020. Serão excluídos pacientes cujos prontuários não se encontrarem completos para análise ou que tenham recebido alta ou evoluído para o óbito em um período menor que 48 horas de internação na referida Clínica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Avaliar as estratégias de terapia antifúngica da Clínica de Moléstias Infecciosas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Objetivos específicos:

- Realizar a caracterização demográfica e clínica dos pacientes que utilizam antifúngicos.
- Relacionar os principais fatores de risco para a ocorrência de infecção por fungos na clínica do estudo.
- Relatar a frequência e os agentes fúngicos, o perfil de resistência antifúngica e as síndromes infecciosas relacionadas.
- Avaliar o consumo e as indicações de antifúngicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo descrito no projeto de pesquisa:

Riscos: risco mínimo identificado seria a identificação dos sujeitos da pesquisa, porém os pesquisadores comprometem-se e responsabilizam-se em manter o sigilo absoluto da identidade dos sujeitos da pesquisa, das informações coletadas e quanto à publicação dos resultados sem acarretar constrangimento, além de manterem arquivados por cinco anos os dados obtidos na pesquisa. Dessa maneira, será mantido o anonimato dos pacientes envolvidos no estudo.

Benefícios: o conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes internados na Clínica de Moléstias Infecciosas do HC-UFU e os determinantes da escolha dos regimes terapêuticos contribuirá com a ratificação ou retificação do serviço realizado.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.321.218

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com os pesquisadores:

Este estudo contribuirá para a caracterização das estratégias terapêuticas utilizadas na Clínica de Moléstia Infeciosa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, buscando melhor conhecimento das condições epidemiológicas, clínicas e laboratoriais que levam os médicos a prescrever os antifúngicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores solicitaram dispensa do TCLE, por se tratar de estudo retrospectivo, cujos dados serão obtidos dos prontuários de pacientes que estiveram internados na Clínica de Moléstia Infeciosa do HC-UFU em período anterior a pesquisa (período de dois anos, 1.º de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, Resolução 510/16 e suas complementares, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto. O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Março de 2022.

* Tolerância máxima de 06 meses para atraso na entrega do relatório final.

Considerações Finais a critério do CEP:

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo as Resoluções CNS 466/12 e 510/16, o pesquisador deverá manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa;

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.321.218

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento as Resoluções CNS 466/12, 510/16 e suas complementares, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 e 510/16) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, destacando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1620491.pdf	22/09/2020 12:06:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	brochura.pdf	22/09/2020 12:01:15	FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4131

E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 4.321.218

Investigador	brochura.pdf	22/09/2020 12:01:15	ANTONIETI	Aceito
Outros	LATTES.pdf	22/09/2020 11:58:31	FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	18/09/2020 12:09:30	FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI	Aceito
Outros	apendice.pdf	17/09/2020 21:43:27	FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/09/2020 15:45:39	FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	equipe.pdf	12/09/2020 15:30:37	FLAVIA MARIA PINTO MONTEIRO ANTONIETI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 05 de Outubro de 2020

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br